

長寿医療研究開発費 平成25年度 総括研究報告（総合報告及び年度報告）

認知症治療薬の開発を目指した抗タウオパチー薬の創出およびタウ新規機能に基づく標的分子の設定（23-39）

主任研究者 高島 明彦 国立長寿医療研究センター 分子基盤研究部（部長）

研究要旨

3年間全体について

本研究では認知機能低下と相関するタウ病変に注目して、アルツハイマー病における認知機能低下機構、及びその阻止について研究を行い、認知機能低下進行を阻止する薬剤の開発、およびそのための標的分子の探索を目指している。

主任研究者は、異なる段階のタウ凝集が、シナプス消失、神経脱落に関与することで、神経原線維変化が形成される部位において、脳機能低下が引き起こされていることを見いだしている。この結果を元に、特定のタウ凝集阻害と脳機能低下阻止を示す化合物、X1を同定し、動物モデルへの投与で、タウ凝集阻害、神経脱落抑制、神経機能障害改善を示す結果を得た。

次に高齢者への長期投与を想定し、更に安全性の高い光学異性体であるDX1を分割合成した。DX1はX1と同等のタウ凝集抑制効果を示し、動物モデルでは投与量依存的にタウ凝集を抑制することが示された。非GLP安全性試験で、予定投与量において十分な安全性と薬効が認められたため、GLP安全性試験を経て臨床試験へと進める段階まで進展した。

宮坂は線虫モデルを用いて、タウ凝集阻害、またはそれ以外の機構によるタウオパチー薬の創出を目指す。これまでX1の類縁化合物の検索から、更に凝集阻害効果が強い化合物を得ている。種村は酸化ストレスによって、タウ凝集促進が起こることを示し、抗酸化剤が認知症予防に有用であることを示唆した。木村はシナプス可塑性にタウが関与することを見いだし、NMDA-LTDが神経原線維変化形成に関与することを示唆した。住岡はタウが結合する膜脂質を同定し、それがタウ凝集抑制作用を持つことを示した。吉田はマウス脳実質の細胞間液中のタウ量を測定し、加齢に伴い増大することを見いだしている。富山はβアミロイドオリゴマー形成マウスとタウマウスの掛け合わせにより、ヒト同様の神経原線維変化を示す認知症の新規マウスモデルの作成に成功した。小林はタウ発現を調節するmRNA結合分子を見いだし、somatodendriteでのタウ発現制御によるタウ凝集抑制を目指している。

平成25年度について

タウ顆粒状凝集阻害剤として X1 を見だし、動物モデルでタウ凝集阻害、神経脱落抑制、神経機能障害改善を示した。しかしながら安全濃度／有効濃度が 10 倍程度であり、長期投与に疑問が呈された。そこで、光学異性体である DX1 を分割合成した。DX1 は X1 と同等のタウ凝集抑制効果を示し、動物モデルでは投与量依存的にタウ凝集を抑制することが示された。受容体との結合試験では、X1 に比べて最大で 1 / 200 の親和性であり、非 GLP 安全性試験では 1g/Kg 投与でも毒性を示す結果は出ていない。臨床試験の概要として 70 歳以上の高齢者を対象に 15mg 錠を 1 日 3 回服用でタウ凝集抑制に十分な血中濃度を確保出来ることを示した。

木村は前年に引き続き、シナプス可塑性と神経原線維変化形成の関係を調べ、NMDA-LTD がタウ凝集を引き起こすことを示した。住岡はタウが結合する膜脂質を同定し、それがタウ凝集抑制作用を持つことを示した。吉田はマウス脳実質の細胞間液中のタウの生化学的性質を検討している。

宮坂は X1 の類縁化合物の検索から、更に凝集阻害効果が強い化合物を得た。また、外来性ヒトタウ発現が、樹上突起に分布することを示した。富山は β アミロイドオリゴマー形成マウスとタウマウスの掛け合わせにより、ヒト同様の神経原線維変化を示すマウスの作成に成功した。25 年度から参加した種村、小林は、それぞれ酸化ストレスがタウ凝集の促進因子であること、タウ mRNA が RNA 結合分子と共に樹上突起に運搬されることを示した。

主任研究者

高島 明彦 国立長寿医療研究センター 分子基盤研究部 (部長)

分担研究者

木村 哲也 国立長寿医療研究センター 分子基盤研究部 (室長)

住岡 暁夫 国立長寿医療研究センター 分子基盤研究部 (室長)

(平成 24、25 年度のみ)

吉田 裕孝 国立長寿医療研究センター NC 企業連携共同研究部 (エーザイ) (室長)

(平成 25 年度のみ)

宮坂 知宏 同志社大学 生命医科学部 (助教)

富山 貴美 大阪市立大学大学院 医学研究科 (准教授)

種村健太郎 東北大学大学院 農学研究科 (准教授) (平成 25 年度のみ)

小林 俊亮 日本大学 薬学部 (准教授) (平成 25 年度のみ)

研究期間 平成 23 年 5 月 18 日～平成 26 年 3 月 31 日

A. 研究目的

世界の認知症患者数は現在約 3560 万人と推定され、今後さらなる増大が予想される。現在においても年間 6 億 400 万ドルが介護に費やされており、2050 年には倍増が予想されている。認知症の大多数はアルツハイマー病であり、その予防法、根本的治療法は現在まで確立されていない。1991 年 β アミロイド仮説が提唱されて以来今日まで β アミロイドを減少させる療法が試みられてきたが、いずれもアルツハイマー病と診断された患者において顕著な認知機能低下を阻止することが出来ていない。これに対し、本研究では認知機能低下と相関するタウ病変に注目して、アルツハイマー病における認知機能低下機構、及びその阻止について研究を行い、認知機能低下進行を阻止する薬剤の開発およびそのための標的分子の探索を目指す。

この研究課題では主任研究者らは異なる段階のタウ凝集がシナプス消失、神経脱落に関与し、その結果、神経原線維変化が形成される部位では脳機能低下が引き起こされていることを見いだしている。この結果を元に特定のタウ凝集を阻害することでタウ凝集阻害と脳機能低下阻止を示す化合物を同定する。

タウ凝集の上流となる分子シグナルは新規抗タウ薬の標的分子となる。神経原線維変化は加齢に伴って嗅内野／海馬に初めに出現する。これは、75 歳を超える 9 割以上の人で観察される。老化に伴い嗅内野／海馬には神経原線維変化が蓋然性を持って出現している。加齢に伴う認知機能低下を引き起こすタウ凝集の上流シグナルとして、シナプス可塑性の変化が 1 つの可能性である。またシナプス機能とタウの関係を調べる上では、電気生理学的検討、生体膜とタウの関係を明らかにする必要がある。

さらに 24 年度にはタウの樹上突起への運搬について新規知見が見いだされたため、この機構解明から新規治療ターゲット分子を見いだすプロジェクトを開始した。新規抗タウ薬を見いだしたとして前臨床試験を行う為のモデル動物は重要であり、ヒトに類似した加齢に伴う病理変化を示すマウスモデルが必要とされている。これを実現するため、 β アミロイドオリゴマー発現マウスと、イントロン変異を持ち 4R、3R の比率が変わる野生型タウ発現マウスを作成し検討した。脳老化では酸化ストレスの重要性が考えられているが、この機構を明らかにするためタウトランスジェニックマウスにビタミン E 不含飼料を与えその効果を調べた。

B. 研究方法

3 年間全体について

(抗タウ薬のスクリーニングと安全性試験)

化合物アレイを用いてタウと結合する化合物を得、蔗糖密度勾配遠心によってタウ凝集体を分離し、顆粒状タウ凝集形成阻害しているかを確認。不溶性タウを生じるタウ発現 N2a 株化細胞に、X1 を添加し、細胞レベルでのタウ凝集抑制作用と IC50 決定。

20 ヶ月令になったマウスへ、3 ヶ月間化合物を含む餌を経口投与する。摂取量は、

各個体の体重を毎日測定することで、一定となるように調節する。この方法は既に確立している。投与後のマウスへは行動実験、脳機能解析、シナプス量、神経細胞密度計測を行い、それぞれの項目について、タウによる神経変性を有意に抑制する神経機能回復調査をする。

(LTDによるタウ凝集)

麻酔下において若齢(3ヶ月)中齢(7-10ヶ月)高齢(20-25ヶ月)野性型マウスの海馬に電極を挿入し、1 Hz900パルスの電気刺激を2回与えLTDを誘導し、直後、30分、および1時間後に海馬標本を摘出し、ウエスタンブロット法でタウの状態を調べた。さらに海馬の器官培養を用いて、タウ存在下、非存在下におけるシナプス可塑性を調べた。

(タウと脂質二重膜との関係)

タウと脂質二重膜の相互作用に関して、精製タウと人工リポソームを用いてリポソーム浮遊法で検証する。また簡易で迅速な多検体検索法である膜オーバーレイ法で、タウに特異的に結合する膜脂質成分を探索する。脂質によるタウの凝集誘導に関して、タウと結合する膜脂質成分による、タウ凝集の誘導・抑制を試験管系で検証する。

(細胞外タウの同定)

タウを発現する株細胞を樹立し、その培養上清を回収後、P11カラムによりタウを部分精製し、SDS電気泳動ならびにブルーネイティブ電気泳動後、抗タウ抗体をもちいたイムノブロット法によりタウを検出した。マウス脳細胞間液タウは脳内ヘカニューレを設置し、透析プローブによって脳マイクロダイアリシスから透析液を回収した。回収液からSDS電気泳動ならびにブルーネイティブ電気泳動後、抗タウ抗体をもちいたイムノブロット法によりタウを検出した。

(X1 変異体のスクリーニングとタウ神経細胞内分布)

ヒト型リコンビナントタウ 0N4R アイソフォーム(383 アミノ酸)を合成化合物と混合しチオフラビン蛍光値を測定し、化合物のタウ凝集抑制能を調べた。有望な化合物についてサルコシル不溶性タウの定量、ショ糖密度勾配遠心法による分画、原子間力顕微鏡(AFM)によるタウ線維の微細形態解析により、どの凝集過程での抑制が起こるのかを調べた。

生理的タウの組織学的解析に関し、C57BL/6系野生型マウス、P301L変異タウトランスジェニックマウス、野生型タウトランスジェニックマウス、の発現部位を詳細に検討した。解析に用いた抗体は新たに重井医学研究所との共同開発により、ヒト 0N4R リコンビナントタウ、マウス 0N4R リコンビナントタウを抗原としたラットモノクローナル抗体を用いた。

(新規モデルマウス作成と解析)

A β オリゴマーを蓄積するE693 Δ 変異型APP-Tgマウスと、イントロンの存在により3Rと4Rの両方のタウを発現するが、病理は示さない野生型ヒトタウTgマウスを交配させた。このダブルTgマウスのA β オリゴマーの蓄積は、11A1抗体を用いた免疫組織化学と β 001抗体を用いたウエスタンブロットで調べ、タウ異常リン酸化はAT8抗体とPHF1抗

体を用いた免疫組織化学とウェスタンブロット、シナプス消失はシナプトフィジン抗体と PSD-95 抗体を用いた免疫組織化学とゴルジ染色、記憶障害はモリス水迷路、神経原線維変化の形成は Gallyas 染色と pool-2 抗体を用いた免疫電顕、ニューロン消失は NeuN 抗体を用いた免疫組織化学を用いて調べた。

(酸化ストレスと脳老化)

変異タウトランスジェニックマウスを、個体レベルにおける酸化ストレス過剰状態にする目的で、ビタミン E 欠乏食を与え、①脳機能への影響があるか、②異常タウ発現への影響があるかを検討した。①脳機能影響評価には、条件付け学習記憶試験を行った。②異常タウ発現については、SDS 不溶タウの出現を指標とした。

平成 25 年度について

抗タウオパチー薬開発では上記方法に加え、非 GLP 安全性試験、DX1 体内動態試験、生理タンパク質との結合試験、第一相臨床試験計画策定が行われた。

LTD とタウの関係については上記に加えタウノックアウトマウス、野生型マウスから海馬器官培養を行い、タウとシナプス可塑性について調べた。

脂質二重膜とタウの関係については、上記方法に加え細胞内でのタウの凝集制御を示すため、細胞内タウの凝集に対する膜脂質成分変化の作用を膜脂質成分を外部から投与する手法と合成酵素遺伝子を発現させる手法を細胞系で行い、界面活性剤不溶なタウ凝集物を蟻酸で可溶化後、SDS-PAGE、Western blot で観察し、タウ凝集の制御検討を行った。

細胞外タウの同定、X1 変異体のスクリーニング、新規動物モデル開発、酸化ストレスと脳老化、タウ mRNA 輸送に関しては上記方法で継続して検討を行っている。

(倫理面への配慮)

国立長寿医療研究センター、東北大学、大阪市立大学、同志社大学、それぞれの所属機関の動物実験倫理委員会の承認を得て研究を行った。

C. 研究結果

3 年間全体について

P301L 変異を持つタウを発現する細胞株 N2a に異なる濃度の X1 を添加し、培養後不溶性タウの量を調べると、IC50 が 100nM 以下で、治療薬として使用するのに十分な低濃度でのタウ凝集抑制効果が有る事を見いだした。次に、サルコシル不溶性タウの出現と神経脱落を示す P301L を発現するマウスモデルに、X1 を 3 ヶ月間経口投与した。

X1 脳内濃度は 40nM に達しており、タウ凝集阻害が期待された。X1 投与群では、対照群と比べて有意なサルコシル不溶性タウ量の減少、神経脱落の阻止を示した。更にプレリンピックにおける神経活動低下の阻止と、それに関連した行動異常の抑制が観察された。これらの結果をもとに臨床試験を行う準備を進めている。この準備段階で問題

となった可能性のある副作用を回避するため、異性体を用いたタウ凝集阻害の検討を行った。

そこで、光学異性体である DX1 を分割合成した。DX1 は X1 と同等のタウ凝集抑制効果を示し、動物モデルでは投与量依存的にタウ凝集を抑制することが示された。非 GLP 安全性試験では 1g/Kg 投与でも毒性を示す結果は出ていないため、このまま GLP 安全性試験から臨床試験へと進める予定である。DX1 のタウ凝集抑制機構を検討した結果、DX1 はタウの微小管結合リピート部位に結合し、4 量体以上のタウオリゴマー形成を阻害することが明らかになった。

X1 以外のタウ凝集阻害剤として、線虫のタウオパチーモデルの行動異常を改善する化合物、クルクミンが候補となった。クルクミンの誘導体を合成し、その中から活性の強い化合物を見いだした。これを用いたモデルマウスでの動物実験で、行動改善等が観察されるかを継続して観察している。

X1 の類縁化合物の検索から、更に凝集阻害効果が強い化合物を得ており、試験管内タウ凝集試験では、X1 の 10 倍の凝集阻害活性が見いだされた。凝集後の添加においてもチオフラビン蛍光低下が観察され、 β ブレーカーとして作用する可能性が考えられた。

タウの生理機能について、これまでの研究から、タウが海馬シナプスの長期抑制 (LTD) 形成に含まれる生理機構に関与する事はあきらかにしてきた。しかしながら、海馬シナプスで知られている 2 つの LTD、すなわち NMDA 受容体誘導性 LTD と、metabotropic Glu 受容体誘導性 LTD の、どちらの過程に含まれるかは明らかではなかった。

これを解決する為に、NMDA あるいは DHPG 誘導性 LTD を、タウ遺伝子欠損マウス海馬スライスで調べた。タウ遺伝子欠損マウスでは DHPG 刺激によって LTD を誘導できるが、NMDA 刺激では LTD 誘導を見いだすことができなかった。これらのことからタウは NMDA 依存性 LTD 誘導に、必須の因子であることが示された。LTD 誘導性内在タウによるタウオパチーモデル作製を行う目的で、野性型マウスに麻酔下で低頻度刺激を繰り返した。高齢マウスでは刺激後数時間でリン酸化タウ、及びサルコシル不溶性タウが出現することを見いだした。サルコシル不溶性画分ではタウ抗体に対して陽性を示す顆粒状構造物を見いだした。更に超薄切片を用いた電子顕微鏡観察で、神経細胞内にタウ免疫陽性顆粒状凝集体が見出されている。これらのことから、シナプス可塑性がタウ凝集のイニシエーターとして作用することが示唆された。

シナプス可塑性とタウ凝集の関連として、住岡は膜脂質によるタウ病変制御モデルを提案し、タウと脂質二重膜の相互作用の検証を計画し、これを遂行した。

生体内のタウの膜局在を確認するため、マウス海馬を生化学的に分画し、膜画分、細胞質画分を SDS-PAGE で泳動し、Western Blot でタウの発現を観察した。その結果、膜画分に強いタウの発現が観察され、タウの多くが膜に局在していることを確認した。また、タウと膜脂質の相互作用の可能性を検証するため、大腸菌リコンビナント系からタウを精製

した。タウとマウス脳から抽出した脂質で調整した人口リポソームを用い、リポソーム浮遊法によって相互作用を観察した。結果、タウが脳由来脂質 2 重膜に結合することを明らかにした。

更にタウに結合する膜脂質成分を明らかにするため、膜オーバーレイ法によって、タウと 30 種の膜脂質成分との相互作用を観察した。その結果、新たにタウが特異的に結合する膜脂質成分の同定に成功した。この特異結合の生物学的または病理学的意味を検討することで、新規治療ターゲット分子を見いだす予定である。

神経細胞外のタウが治療標的になる可能性が考えられ、細胞外タウに関してタウ過剰発現細胞株、野生型マウス脳から細胞外タウの同定が行われている。

新規動物モデル開発は、富山らによってエキソン 9、エキソン 10 の間のイントロンに変異を含む、ヒトタウトランスジェニックマウスの作成解析から行った。このマウスは加齢に伴い、海馬神経細胞でリン酸化タウ形成に伴うシナプス消失が起こり、リン酸化タウ凝集体であるプレタンブル形成と神経脱落が観察された。このマウスに E693Δ 変異ヒト APP を発現するマウスと掛け合わせ、ダブル Tg マウスを作製した。18 カ月齢と 24 カ月齢のダブル Tg マウスの脳から切片を作製し、タウに対する抗体を用いて免疫電顕を行ったところ、大脳皮質や海馬でタウ陽性の線維状凝集体が観察された。

また、3R タウ抗体、4R タウ抗体で切片を染色し、共焦点レーザー顕微鏡で観察したところ、大脳皮質や海馬のニューロン細胞体に 3R タウ、4R タウが共存していることを確認した。さらに、脳ホモジネートから不溶性画分を調整し脱リン酸化した後、抗ヒトタウ抗体を用いてウェスタンブロットを行うと、3R タウ、4R タウのバンドが確認された。

以上の結果は、本ダブル Tg マウスのタンブルが、アルツハイマー病のタンブル同様、3R タウ、4R タウからなるタウ線維を含んでいることを示している。本マウスのアルツハイマー病モデルマウスとしての妥当性が示された。

一方、タウ凝集を加速させる方法として、ビタミン E 欠損餌を用いてタウトランスジェニックマウスを飼育したところ、神経原線維変化形成の促進とそれに伴う行動異常が若齢期で観察されるようになった。このことから酸化ストレスが、脳老化の一つの要因になることが示唆された。

病変を起こした神経細胞では、タウの分布が軸索から細胞体／樹上突起へと変化する。この分布変化機構が、神経変性と深く関わることを示唆されている。この問題に対して、タウ mRNA が樹上突起へ運ばれ、刺激によって発現される可能性を検討した。

その結果タウ mRNA は、BDNF, NMDA 受容体同様 mRNA 結合分子と結合し、これらの運搬複合体に含まれていることが明らかになり、タウ mRNA と特異的に結合するタンパク質が治療の分子標的になる可能性が考えられた。

平成 25 年度について

DX1 は X1 と同等のタウ凝集抑制活性を有し、毒性は 1 / 200 以下であった。

マウスモデルでの検討では濃度依存的、投与期間依存的にタウ凝集抑制を示した。作用機序の検討から、タウのリピート領域と言われる部位に結合し、タウ4量体以上の重合体形成を阻害することが判明した。マウスでタウ凝集阻害を示す血中濃度は64ng/ml、脳内濃度は10ng/mlであった。ビーグルにおける血中動態は、投与後30分-1時間で最大となり6時間後に消失した。論文調査から、ヒトへの0.2mg/kg経口投与で、60-160分後に300ng/mlの血中濃度になることが報告されており、DX1、0.2mg/kg投与で、十分なタウ凝集抑制作用を示す脳内濃度となることが予想された。上記結果から早期にGLP安全性試験を行い、第一相臨床試験へとつなげる予定である。平成25年度の分担研究についてはそれぞれの分担研究セクションで詳述する。

D. 考察と結論

認知症治療薬としてタウ凝集抑制剤X1を見だし、更に安全性の高いDX1を開発した。モデルマウスを用いた動物実験では、タウ凝集抑制、それに伴う神経脱落阻害と神経機能障害の抑制が観察された。DX1のタウ凝集阻害機序は、タウ分子と結合してタウ・タウ相互作用を阻害し、タウオリゴマー形成が阻止されることが明らかになってきている。

マウスでタウ凝集阻害を示す血中濃度は64ng/ml、脳内濃度は10ng/mlであった。ビーグルにおける血中動態は、投与後30分-1時間で最大となり6時間後に消失した。論文調査から、ヒトへの0.2mg/kg経口投与で60-160分後に300ng/mlの血中濃度になることが報告されており、DX1、0.2mg/kg投与で十分なタウ凝集抑制作用を示す脳内濃度となることが予想された。上記結果から早期にGLP安全性試験を行い、第一相臨床試験へとつなげる予定である。

DX1以外にタウ凝集阻害効果を示す化合物が、X1類縁化合物の探索、線虫を用いたスクリーニングから見いだされてきている。これらもモデル動物を用いたPOCが取れ次第、安全性試験を経て臨床試験へ進める。

タウ凝集以外の認知症治療標的を検索するため、タウの生理機能からアプローチを行い、シナプス可塑性、細胞膜との相互作用、mRNA輸送が明らかになってきている。これらの基礎研究を進めることにより標的タンパクを見いだすことが可能となる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

平成23年度

- 1) Sotiropoulos I, Catania C, Pinto LG, Silva R, Pollerberg GE, Takashima A, Sousa N, Almeida OF.

Stress acts cumulatively to precipitate Alzheimer's disease-like tau pathology and cognitive deficits. *J Neurosci*. 2011 May 25;31(21):7840-7.

- 2) Kambe T, Motoi Y, Inoue R, Kojima N, Tada N, Kimura T, Sahara N, Yamashita S, Mizoroki T, Takashima A, Shimada K, Ishiguro K, Mizuma H, Onoe H, Mizuno Y, Hattori N. Differential regional distribution of phosphorylated tau and synapse loss in the nucleus accumbens in tauopathy model mice. *Neurobiol Dis*. 2011 Jun;42(3):404-14.
- 3) Takasaki J, Ono K, Yoshiike Y, Hirohata M, Ikeda T, Morinaga A, Takashima A, Yamada M. Vitamin A has anti-oligomerization effects on amyloid- β in vitro. *J Alzheimers Dis*. 2011;27(2):271-80.
- 4) Mutsuga M, Chambers JK, Uchida K, Tei M, Makibuchi T, Mizorogi T, Takashima A, akayama H. Binding of curcumin to senile plaques and cerebral amyloid angiopathy in the aged brain of various animals and to neurofibrillary tangles in Alzheimer's brain. *J Vet Med Sci*. 2012 Jan;74(1):51-7.
- 5) Yoshiike Y, Yamashita S, Mizoroki T, Maeda S, Murayama M, Kimura T, Sahara N, Soeda Y, Takashima A. Adaptive responses to alloxan-induced mild oxidative stress ameliorate certain tauopathy phenotypes. *Aging Cell*. 2012 Feb;11(1):51-62.
- 6) Ferree A, Guillily M, Li H, Smith K, Takashima A, Squillace R, Weigele M, Collins JJ, Wolozin B. Regulation of Physiologic Actions of LRRK2: Focus on Autophagy. *Neurodegener Dis*. 2012;10(1-4):238-41.

平成 24 年度

- 1) Takashima A. GSK-3 β and memory formation. **Front Mol Neurosci**. 2012;5:47. doi: 10.3389/fnmol.2012.00047. Epub 2012 Apr 23. PubMed PMID: 22536172; PubMed Central PMCID: PMC3332229.
- 2) Ono K, Li L, Takamura Y, Yoshiike Y, Zhu L, Han F, Mao X, Ikeda T, Takasaki J, Nishijo H, Takashima A, Teplow DB, Zagorski MG, Yamada M. Phenolic compounds prevent amyloid β -protein oligomerization and synaptic dysfunction by site-specific binding. **J Biol Chem**. 2012 Apr 27;287(18):14631-43. doi:10.1074/jbc.M111.325456. Epub 2012 Mar 5. PubMed PMID: 22393064; PubMed Central PMCID: PMC3340280.
- 3) 高島明彦. 特集:アルツハイマー病の根本治療に向けた研究最前線:アルツハイマー病における Tau タンパク質の役割. **細胞工学** Vol. 31, No. 10 監修:鈴木則宏 伊藤大介 秀潤社 P1135-1138 2012年9月22日
- 4) 吉池裕二, 木村哲也, 高島明彦. 認知症における抑制性シナプス. **Clinical Neuroscience 別冊** Vol. 30 No. 12, 2012年12月1日
- 5) 高島明彦. 顆粒状タウオリゴマー:神経脱落を引き起こすタウ線維中間体 **Psychiatry Today** No. 31 2013年3月

平成 25 年度

- 1) Umeda T, Yamashita T, Kimura T, Ohnishi K, Takuma H, Ozeki T, Takashima A, Tomiyama T, Mori H. Neurodegenerative disorder FTDP-17-related tau intron 10 +16C → T mutation increases tau exon 10 splicing and causes tauopathy in transgenic mice. **Am J Pathol**. 2013 Jul;183(1):211-25. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.03.015. Epub 2013 May 13. PMID: 23680655
- 2) Takashima A. Tauopathies and tau oligomers. **J Alzheimers Dis**. 2013;37(3):565-8. doi: 10.3233/JAD-130653. PMID: 23948895
- 3) Maruyama M, Shimada H, Suhara T, Shinotoh H, Ji B, Maeda J, Zhang MR, Trojanowski JQ, Lee VM, Ono M, Masamoto K, Takano H, Sahara N, Iwata N, Okamura N, Furumoto S, Kudo Y, Chang Q, Saido TC, Takashima A, Lewis J, Jang MK, Aoki I, Ito H, Higuchi M. Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. **Neuron**. 2013 Sep 18;79(6):1094-108. doi: 10.1016/j.neuron.2013.07.037. PMID: 24050400
- 4) Arioka M, Takahashi-Yanaga F, Sasaki M, Yoshihara T, Morimoto S, Takashima A, Mori Y, Sasaguri T. Acceleration of bone development and regeneration through the Wnt/ β -catenin signaling pathway in mice heterozygously deficient for GSK-3 β . **Biochem Biophys Res Commun**. 2013 Nov 1;440(4):677-82. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.09.126. Epub 2013 Oct 4. PMID: 24099767
- 5) Kimura T, Whitcomb DJ, Jo J, Regan P, Piers T, Heo S, Brown C, Hashikawa T, Murayama M, Seok H, Sotiropoulos I, Kim E, Collingridge GL, Takashima A, and Cho K. Microtubule-associated protein tau is essential for long-term depression in the hippocampus. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci**. 2013 Dec 2;369(1633):20130144. doi: 10.1098/rstb.2013.0144. Print 2014 Jan 5. PMID: 24298146
- 6) Umeda T, Maekawa S, Kimura T, Takashima A, Tomiyama T, Mori H. Neurofibrillary tangle formation by introducing wild-type human tau into APP transgenic mice. **Acta Neuropathol**. 2014 Feb 15. doi:10.1007/s00401-014-1259-1, [Epub ahead of print] PMID: 24531886
- 7) Sahara N, Murayama M, Higuchi M, Suhara T, Takashima A. Biochemical Distribution of Tau Protein in Synaptosomal Fraction of Transgenic Mice Expressing Human P301L Tau. **Front Neurol**. 2014 Mar 11;5:26. doi: 10.3389/fneur.2014.00026. eCollection 2014. PMID: 24653715
- 8) 高島明彦 タウを標的とする抗アルツハイマー薬の創薬. ヒューマンサイエンス Vol. 24, 平成 25 年 4 月
- 9) 高島明彦 タウを標的とした認知症治療の現状と展望. **臨床神経学** 2013;53(11):1040-2, PMID: 24291873
- 10) 高島明彦 タウ凝集阻害による認知症治療の可能性. **神経内科** 80(3):383-389, 2014

2. 学会発表

平成 23 年度

- 1) Takashima A. Role of tau and GSK-3b in synaptic plasticity connecting to tauopathy. Tau workshop in UCSF, San Francisco, USA. March27-30, 2011.
- 2) Takashima A. Physiological role of tau in synaptic plasticity, synaptic function affect on NFT formation. Institute for Basic Research in Developmental Disabilities, New York, USA. June 16, 2011.
- 3) Takashima A. Role of tau aggregation in neurodegenerative disease. University at Albany, The State University of New York symposium, Dialogue, Albany NY, USA. June 15, 2011.
- 4) Takashima A. The relations of Tau and β amyloid. Alzheimer's Association International Conference 2011, Paris France. July16-21,2011.
- 5) Takashima A. Relationship between tau aggregation and synapse loss, and neuronal loss. 3rd World Congress of Asian Psychiatry 2011, Melbourne, Australia. July31-August4, 2011.
- 6) Takashima A. Pathological and physiological function of tau; how tau is involved in neurodegeneration. International Symposium of neurodegenerative disease Nantong, P.R.China . October 9, 2011.
- 7) Takashima A. Pathological and physiological function of tau; how tau is involved in neurodegeneration. Wuhan medical school, P.R. China. October 13, 2011.
- 8) Takashima A. General overview on Tau, Advances in Neuroscience for Medical Innovation, Saint-Jean Cap Ferrat, France. November 17-19, 2011.
- 9) Takashima A. Tau and GSK-3b are required for maintaining brain function at old age. AACL (Asian Aging Core for Longevity), Nagasaki. Nov.21-22, 2011.
- 10) Takashima A. The biology and pathology of Tau and its role in tauopathies II. Robinson College Cambridge, UK. January 8-9, 2012.
- 11) 高島明彦 アルツハイマー病治療薬-対症療法から根本治療へ, 第 39 回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー, 2011 年 10 月 19 日, 東京

平成 24 年度

- 1) Takashima A. Neurofibrillary Tangle Formation Process and Neurodegenerative System and Onset of Dementia Mechanism. Aging and Neurodegenerative Disease, Republic of Korea. April 26-27, 2012.
- 2) Takashima A. Intermediate of Tau Fibril is Involved in Neuronal Loss. Alzheimer's Association International Conference, Canada. July14-19, 2012.
- 3) Takashima A. Tau and GSK-3b are required for maintaining brain function at old age and NFT formation in AD. 4th Brain Plasticity Symposium, Australia. September 3-5, 2012.

- 4) Takashima A. Granular tau oligomer : Intermediate of tau fibril is involved in neuronal loss. 11th Biennial Meeting of the Asian Pacific Society for Neurochemistry, Kobe. October 2, 2012.
- 5) Takashima A. Tau, Microtubules, in AD. Asian Aging 2012: Korea-Japan Joint Conference on Aging, Metabolism and Neurobiology, Republic of Korea. November 23-24, 2012.
- 6) 高島明彦 タウオパチーからみたアルツハイマー病, 第 19 回九州老年期認知症研究会, 2012 年 6 月 9 日, 福岡
- 7) 高島明彦 抗タウ薬の開発 : 現状と展望, アルツハイマー病の最先端研究シンポジウム in 熊本, 2012 年 9 月 29 日, 熊本
- 8) 高島明彦 タウ凝集阻害による認知症治療の可能性, 第 34 回日本生物学的精神医学会, 2012 年 9 月 30 日, 神戸
- 9) 高島明彦 タウとシナプス可塑性について, 第 31 回日本認知症学会学術集会, 2012 年 10 月 26 日, つくば
- 10) 高島明彦 抗タウ薬の開発 : 現状と展望, ゲノム創薬フォーラム第 15 回シンポジウム, 2012 年 11 月 2 日, 東京
- 11) 高島明彦 タウ凝集阻害による認知症治療の可能性, 日本神経治療学会総会, 2012 年 11 月 28 日, 北九州
- 12) 高島明彦 タウを標的とした認知症治療について, 第 3 回アルツハイマー病診断・治療薬創出に向けた革新的探索系構築に関する研究会, 2013 年 2 月 27 日, 愛知
- 13) 高島明彦 脳プロジェクト DX1 開発状況, 同志社大学大学院脳科学研究科公開シンポジウム, 2013 年 3 月 23 日, 京都
- 14) Kimura T, Yamashita S, Suzuki M, Yoshikawa M, Takahima A. Function of MAP Tau in normal aging of mouse brain. Neuroscience2012, USA. October 13, 2012. (ポスター発表)

平成 25 年度

- 1) Takashima A. Mechanism of aging brain and Alzheimer's disease. 2nd Brain Diseases & Molecular Machines Conference, Tokyo. May 28, 2013.
- 2) Takashima A. Tau aggregation and neuronal degeneration. 第 11 回世界生物学的精神医学会国際会議 2013 年 6 月 27 日、京都
- 3) Takashima A. Tau protein as key converter of normal brain aging to dementia. IBRO-sponsored International Symposium: Current Aspects in Pathophysiology of Alzheimer's disease, Braga, Portugal. October 24, 2013.
- 4) Takashima A. Granular tau oligomer: toxic tau aggregation. Cantoblanco Workshops on Biology : Is tau a prion-like protein? Implications for physiology and pathology, Madrid, Spain. October 28-30, 2013
- 5) 高島明彦 タウ凝集を標的にしたアルツハイマー病治療薬開発について, 精神疾患の薬物治療の最前線研究会, 2013 年 5 月 18 日, 福岡市

- 6) 高島明彦 タウを標的とした認知症治療の現状と展望, 第 54 回日本神経学会学術大会, 2013 年 5 月 30 日, 東京
- 7) 高島明彦 脳の老化と認知症, 学習院大学生命科学シンポジウム-生命の秘密を解く鍵をもとめて, 2013 年 11 月 16 日, 東京都
- 8) 高島明彦 脳科学におけるアルツハイマー病研究, 同志社大学セミナー, 2014 年 1 月 24 日, 京都府木津川市
- 9) 高島明彦 タウからみたアルツハイマー病発症機構と創薬, 広島大学セミナー, 2014 年 1 月 31 日, 広島市
- 10) 高島明彦 タウ凝集阻害剤の創出, 中部橋渡し研究支援シンポジウム, 2014 年 3 月 6 日, 名古屋市
- 11) 前川素子, 木村哲也, 浜崎景, 渡辺明子, 岩山佳美, 大羽尚子, 久野泰子, 文東美紀, 岩本和也, 大西哲生, 豊島学, 大隅典子, 加藤忠史, 高島明彦, 吉川武男. 発達期の脂肪酸欠乏食投与による精神疾患関連遺伝子の発現変化, Neuro2013, 2013 年 6 月 21 日 京都市(ポスター発表)
- 12) I. sotirópulos, J. Silva, T. Kimura, A. J. Rodrigues, P. Costa, O. Almeida, N. Sousa, A. Takashima. Stress triggers tau aggregation through dysregulation of the chaperone-mediated degradation machinery and promotion of apoptosis. Alzheimer's Association International Conference2013, Boston USA. July13-18, 2013, (ポスター発表)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

平成 23 年度

発明者 : 高島明彦、添田義行、長田裕之
 発明の名称 : タウ凝集阻害剤
 出願年月日 : 国内出願 平成 23 年 10 月 3 日
 出願番号 : 特願 2011-219059 (国内)
 出願人 : 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団

平成 24 年度

発明者 : 高島明彦、添田義行、長田裕之、井原康夫、宮坂知宏、杉本八郎
 発明の名称 : タウ凝集阻害剤
 出願年月日 : 国際出願 2012 年 10 月 3 日
 出願番号 : PCT/JP2012/006363 (国際)
 出願人 : 独立法人国立長寿医療研究センター、学校法人同志社

平成 25 年度

発明者 : 宮坂知宏、杉本八郎、時實梨衣、新崎由紀、大江洋平、太田哲男、高島明彦、
 添田義行、井原康夫
 発明の名称 : タウ凝集阻害剤
 出願年月日 : 2013 年 4 月 2 日
 基礎出願番号 : 特願 2013-076614
 出願人 : 学校法人同志社、独立行政法人国立長寿医療研究センター

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし